

07. Juni 2018

Relebactam + Imipenem/Cilastatin bei Infektionen durch Imipenem-unempfindliche Erreger

Mit dem aktuell in der klinischen Entwicklung befindlichen Beta-Laktamase-Inhibitor Relebactam wurde in Kombination mit Imipenem/Cilastatin bei Patienten mit Infektionen durch Imipenem-unempfindliche Erreger ein vergleichbar gutes Gesamtansprechen wie mit Colistin plus Imipenem/Cilastatin erreicht. Darüber hinaus traten mit der Relebactam-Kombination weniger nephrotoxische Nebenwirkungen auf als in der Vergleichsgruppe. Dies zeigen die Ergebnisse der Phase-III-Studie RESTORE IMI 1, die kürzlich beim 28. Europäischen Kongress für Klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ECCMID 2018) in Madrid vorgestellt wurden.

Infektionen durch Gram-negative Erreger sind ein großes Problem bei hospitalisierten Patienten. Die Häufigkeit Carbapenem-resistenter Pathogene nimmt weltweit zu, was den hohen Bedarf für neue Antibiotika mit Wirksamkeit im Gram-negativen Bereich unterstreicht.

Neuer Beta-Laktamase-Inhibitor Relebactam

Relebactam ist ein neuer, intravenös verabreichter Inhibitor von Beta-Laktamasen der Klassen A und C und befindet sich aktuell in Kombination mit Imipenem/Cilastatin in klinischer Prüfung zur Behandlung verschiedener komplizierter, durch Gram-negative Erreger hervorgerufene Infektionskrankheiten.

In präklinischen Untersuchungen zeigte die Kombination von Relebactam mit Imipenem/Cilastatin antibakterielle Aktivität gegen ein breites Spektrum Gram-negativer und Beta-Laktam-resistenter Pathogene. Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat deshalb die Substanz als Qualified Infectious Disease Product (QIDP) eingeordnet und ihr einen Fast-Track-Status für die Behandlung von nosokomialen Pneumonien, beatmungsassoziierten Pneumonien, komplizierten intraabdominalen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen zuerkannt.

Phase-III-Studie RESTORE IMI 1

Die Ergebnisse der ersten Phase-III-Studie mit der Relebactam-Kombination wurden nun beim ECCMID 2018 in Madrid vorgestellt. In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam (IMI/REL) im Vergleich zu Colistin plus Imipenem/Cilastatin (COL+IMI) bei Patienten untersucht, die an Infektionen durch Imipenem-unempfindliche bakterielle Erreger litten. Patienten mit nosokomialen oder beatmungsassoziierten Pneumonien (HAP, VAP), komplizierten intraabdominalen Infektionen (cIAI) oder komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) erhielten 2:1 randomisiert IMI/REL oder COL+IMI. Die Therapie dauerte bei Pneumonien 7 bis 21 Tage, bei intraabdominalen oder Harnwegsinfektionen 5 bis 21 Tage. Primärer Endpunkt war das klinische Gesamtansprechen, definiert anhand relevanter Endpunkte für jeden Infektionstyp in der mikrobiologisch modifizierten Intention-to-Treat-Population (mMITT). Dies waren Patienten, bei denen ein für den Studieneinschluss relevanter Erreger nachweisbar war und die mindestens eine Dosis der Studientherapie erhalten hatten. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die klinischen Ansprechraten an Tag 28, die Sterblichkeit bis Tag 28, die Häufigkeit einer durch die Therapie ausgelösten Nephrotoxizität sowie die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen.

Von den 47 randomisierten und behandelten Patienten erfüllten 31 die mMITT-Kriterien. Das Gesamtansprechen war bei Behandlung mit IMI/REL (71,4%, n=15) und COL+IMI (70,0%, n=7) vergleichbar gut. Die klinische Ansprechrate an Tag 28 war in der IMI/REL-Gruppe mit 71,4% (n=15) höher als in der COL+IMI-Gruppe mit 40,0% (n=4). Die Sterblichkeit in den ersten 28 Tagen war im IMI/REL-Arm mit 9,5% (n=2) geringer als unter COL+IMI mit 30,0% (n=3). Betrachtet man die Gesamtzahl der Patienten, so traten Nebenwirkungen bei 16,1% der Patienten in der IMI/REL-Gruppe und bei 31,3% der Patienten in der COL+IMI-Gruppe auf. Eine therapieassoziierte Nephrotoxizität war mit IMI/REL seltener (10%, 3/29 Patienten) als mit COL+IMI (56%, 9/16 Patienten, p=0,002).

In einer zweiten zulassungsrelevanten Phase-III-Studie, der RESTORE IMI 2, werden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam in fester Dosierungskombination bei Patienten mit nosokomialer oder beatmungsassoziierter Pneumonie mit der von Piperacillin/Tazobactam verglichen. Primäre Hypothese dieser Studie ist, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam in der Wirkung auf die Gesamtsterblichkeit gegenüber Piperacillin/Tazobactam nicht unterlegen ist.

Quelle: MSD